

10 Rec'd 11 3 APR 2004

PCT/JP03/09179
18.07.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 08 AUG 2003

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 9月10日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-264450

[ST.10/C]:

[JP2002-264450]

出 願 人

Applicant(s):

山之内製薬株式会社

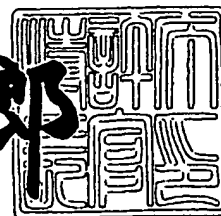
CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3050145

【書類名】 特許願
 【整理番号】 0000003189
 【あて先】 特許庁長官 殿
 【国際特許分類】 A61K 31/4025
 C07D207/16

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 早川 昌彦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 根来 賢二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 宮本 聡

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 鈴木 貴之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 丸山 龍也

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

【氏名】 中野 亮介

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 竹中 登一

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5527

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

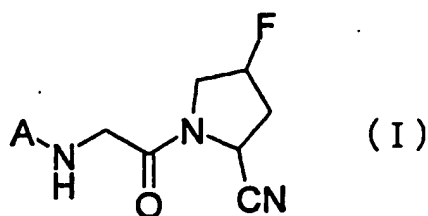
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式（I）で示される2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



【式中の記号は以下の意味を示す。

A：置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、殊にジペプチジルペプチダーゼIV（以下、「DPP-IV」という。）阻害剤として有用な新規2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩、及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

DPP-IVは、N末端から2番目にプロリン、ヒドロキシプロリン又はアラニンを含む配列（H-Xaa-Pro、H-Xaa-Hyp又はH-Xaa-Ala [Xaaは任意のアミノ酸を示す]）を認識し切断するセリンプロテアーゼである。DPP-IVの生体内での分布は広範囲にわたり、腎臓、肝臓、唾液腺などの組織のほか、血清、尿、唾液のような体液にも存在することが知られている。その生理的役割は完全には解明されていないが、様々な生理活性ペプチドを切断することで生体機能の調節に関与していると考えられている（Mentlein R. Regulatory Peptide, 85, 9-24, 1999）。なかでも特に、食事後の血糖上昇抑制に関与するインクレチンと呼ばれるホルモン

の活性を制御することが注目されている。

インクレチンは経口により栄養物が摂取された後に腸管から分泌され、膵 β 細胞に作用しインスリン分泌を増強させることで血糖を調節するホルモンである。

2型糖尿病患者ではインクレチン作用が減弱していることが知られており (Nauck M. A. Diabetologia, 29, 46-52, 1986)、この作用減弱が糖尿病の発症要因の一つと考えられている。このことから、インクレチン作用を増強させることで糖尿病患者の食後高血糖を改善し得るのではないかと考えられている。

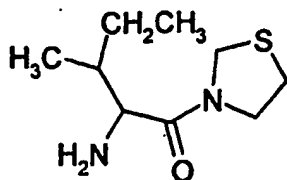
現在、生体内で最も強力なインクレチン作用を示す化合物として、グルカゴン様ペプチド (以下、「GLP-1」という。) が知られている。このGLP-1は血中に分泌された後、数分で不活性化されるが、この不活性化は主にDPP-IVによる切断によるものであることがわかっている (Drucker D. J. Diabetes, 47, 159-169, 1998)。また、DPP-IVにより切断された不活性型GLP-1はGLP-1受容体に結合し、活性型GLP-1の結合を阻害するため、さらにGLP-1のインクレチン作用が減弱すると考えられている (Knudsen L. B. European Journal of Pharmacology, 318, 429-435, 1996)。

これらのことから、DPP-IV阻害薬により活性型GLP-1の不活性化を防ぐことで、インクレチン作用を増強させることができ、結果として糖尿病患者などでみられる食後高血糖を是正することができると考えられる。また、インクレチンは生体の糖濃度依存的なインスリン分泌を増強させることから、DPP-IV阻害薬は既存のインスリン分泌薬にみられる低血糖などの副作用がない安全な治療薬となることが期待される。

【0003】

一方、国際公開W097/40832号公報には、5員複素環を有する下記式で示されるイソロイシルチアゾリジドがDPP-IVを阻害することにより、哺乳動物の高い血中グルコース濃度を低下させることが記載されている (文献1)。

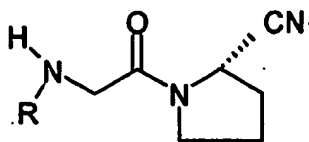
【化2】



(式中の記号は公報参照)

また、国際公開W098/19998号公報には、5員複素環を有する下記一般式で示される化合物がDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病、肥満等の治療に用いられることが記載されている（文献2）。

【化3】

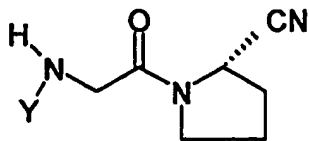


(式中の記号は公報参照)

また、国際公開W001/96295号公報には、5員複素環を有する下記一般式で示される化合物がDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病、肥満等の治療に用いられることが記載されている（文献3）。

【0004】

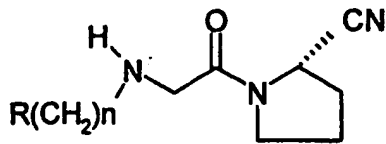
【化4】



(式中の記号は公報参照)

また、国際公開W000/34241号公報には、5員複素環を有する下記一般式で示される化合物がDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病等の治療に用いられることが記載されている（文献4）。

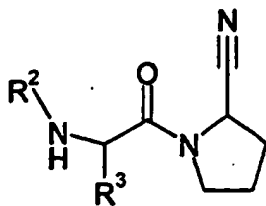
【化5】



(式中の記号は公報参照)

また、国際公開W001/55105号公報には、5員複素環を有する下記一般式で示される化合物等がDPP-IV阻害活性を有し、糖尿病、肥満等の治療に用いられることが記載されている(文献5)。

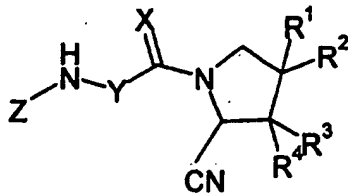
【化6】



(式中の記号は公報参照)

また、国際公開W002/38541号公報には、5員複素環を有する下記一般式で示される化合物等がDPP-IV阻害活性を有し、2型糖尿病治療に有用であると期待されることが記載されている(文献6)。

【化7】



(式中の記号は公報参照)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

このような状況下、さらに優れたDPP-IV阻害作用を有する薬剤の開発が切望されている。

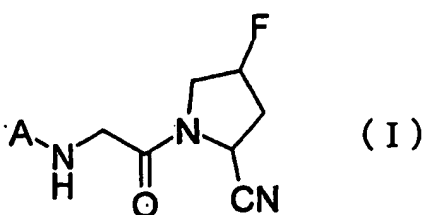
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満に対する有効性が期待できるDPP-IV阻害作用を有する化合物について、さらに鋭意研究したところ、本発明の新規な2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその塩がDPP-IVに対して優れた阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

従って、本発明は、DPP-IV阻害薬として有用な下記一般式（I）で示される2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体

【化8】



【式中の記号は以下の意味を示す。

A：置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。】、

又はその製薬学的に許容される塩；あるいは、これらのいずれかの化合物を有効成分とする医薬；DPP-IV阻害薬である医薬；又はインスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、若しくは肥満の治療及び／若しくは予防のための医薬；に関する。

なお、本発明の2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体は、2-シアノ-4-フルオロピロリジン1位にアミノメチレンカルボニルを介して置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環が置換している点に構造上の特徴を有し、この点が文献1～6に開示された化合物と構造を異にしている。

【0007】

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。

本明細書中、「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する、縮合及び／又は架橋し

ていてもよい非芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、アゼビニル、アゾカニル、モルホルル、ピペラジニル、チオモルホルル、オキセタニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチオピラニル、ピラゾリジニル、ジヒドロピラゾリル、[1.3]ジオキソラニル、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクチル、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクチル、8-チアビシクロ[3.2.1]オクチル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インドリル、ジヒドロインドリルが挙げられる。

【0008】

「置換基を有していてもよい非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、これらの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、1つ以上、好ましくは1つ乃至4つの置換基を有していてもよい。また、一般式上で示されるNH基と直接結合する、Aで示される非芳香族ヘテロ環の炭素原子を含め、環上の炭素原子又は窒素原子上に置換基を有していてもよい。

炭素原子上の置換基としては、置換基群B；-OH；-O-置換基群B；ハロゲン；-CO-置換基群B；-COO-置換基群B；-SO₂-置換基群B；-CONRR'；を挙げることができる。好ましくは、-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはアリールを挙げることができる。

ここで、R及びR'は、同一又は異なって、-OHで置換されていてもよい低級アルキル又は-Hを示す（以下同様）。また、「置換基群B」とは、-OH、-O-低級アルキル、-O-アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、非芳香族ヘテロ環若しくは芳香族ヘテロ環を示す（以下同様）。

一方、窒素原子上の置換基としては、置換基群B；-CO-置換基群B；-COO-置換基群B；-SO₂-置換基群B；-CONRR'；を挙げることがで

きる。好ましくは、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、アリール若しくは芳香族ヘテロ環； $-SO_2-$ 低級アルキル（ $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい）、 $-SO_2-$ アリール（ $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、ハロゲン、シアノ及びニトロからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい）を挙げることができる。

【0009】

ここで、「低級」なる語は、特に断らない限り炭素数1～6の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} のアルキルを意味し、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシルが挙げられ、好ましくは C_{1-4} のアルキルであり、特に好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルである。

「低級アルケニル」とは、 C_{2-6} のアルケニルを意味し、具体的には例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルが挙げられる。

「低級アルキニル」とは、 C_{2-6} のアルキニルを意味し、具体的には例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニルが挙げられる。

【0010】

「シクロアルキル」とは、 C_{3-14} の炭素環の1価基を意味し、架橋環も包含される。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、アダマンチル、ボルニル、ノルボルニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[3.3.1]ノニルが挙げられる。

「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルキル」が部分的に不飽和である

C₃₋₁₄の炭素環を意味し、具体的には例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニルが挙げられる。

「アリール」とは、C₆₋₁₄の単環乃至3環の芳香環の1価基を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、特に好ましくはフェニルである。

【0011】

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する、縮合していてもよい芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、フラニル、チエニル、ピロリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、キナゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられ、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモであり、特に好ましくはフルオロである。

【0012】

また、本発明化合物には、互変異性体、光学異性体等の各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。

本発明化合物は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等の有機塩基、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

更に本発明化合物には、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形等も含まれる。なお、当然のことながら、本発明には後記実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、一般式 (I) で示される誘導体及びその製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

【0013】

また、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式 (I) に変換される化合物、又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163～198頁に記載されている基が挙げられる。

【0014】

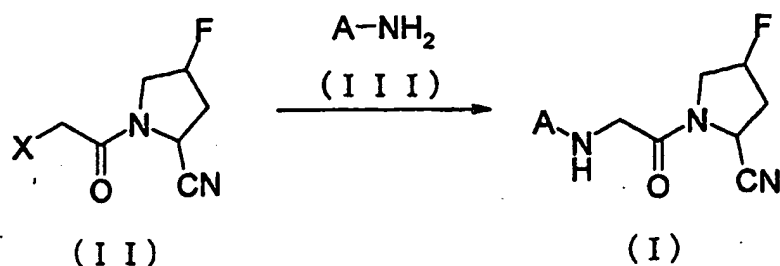
(製造法)

本発明化合物及びそれらの製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウッツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0015】

以下に、代表的な製造法を示す。

【化9】



(式中、Aは置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環を、Xはハロゲン原子、スルホニルオキシ基等の脱離基を意味する)

本反応は化合物(II)に対する、一般式 A-NH_2 で表されるアミン(III)のアルキル化反応により本発明化合物(I)を製造する方法である。本反応は無溶媒あるいは溶媒を用いて反応を行うことができ、用いる溶媒としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、アセトンのようなケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライムのようなエーテル類、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水、或いはこれらの混合溶媒が挙げられ、反応基質の種類、反応条件に応じて適宜選択される。

本反応においては、塩基の添加が反応の円滑な進行に有用である。塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンのような有機アミン等が挙げられる。

さらに、本発明化合物中に含まれるいくつかの化合物は、以上のようにして得られた化合物(I)から公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は公知の方法による造塩処理を施しその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適

用して行われる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩と再結晶する分別結晶化やカラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。また、光学不活性な化合物は、適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

【0016】

【発明の効果】

本発明化合物は、DPP-IV阻害作用を有する。

従って、本発明化合物はこれらの作用に基づき、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、特にインスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満等の治療及び／又は予防に有用である。

【0017】

本発明化合物の優れたDPP-IV阻害作用は、以下に示す試験方法により確認された。

DPP-IV阻害作用測定試験

DPP-IV活性測定の手順は以下の通りである。なお反応は、96ウェルプレートを用いて行った。50 mM Tris-HCl、150 mM 塩化ナトリウム、0.1% トリトン X-100、0.3 mU/ml ブタ腎臓精製DPP-IV (SIGMA社製)、0.05 mM Gly-Pro-AMC (BACHEM社製)からなる水溶液に種々の濃度の被験化合物を加えた反応液（100 μ l/ウェル）を室温で60分間インキュベーションし、蛍光強度(Excitation 355 nm/ Emission 460 nm)を測定(ARVO、PerkinElmer社製)した。測定結果は、同一条件である3ウェルの値を平均して算出した。溶媒添加群に対する阻害率を算出し、ロジスティック解析により IC_{50} 値を求めた。

その結果、本発明化合物は強いDPP-IV阻害作用を示した。本発明の代表的化合物の IC_{50} 値を表1に示す。

【0018】

【表1】

化合物	IC ₅₀ / nM
実施例 1	9.1

【0019】

本発明化合物や、それらの製薬学的に許容される塩の1種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mg、非経口で0.01～1000mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明化合物の経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ以上の活性化合物が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化剤又は溶解補助剤を含有しても良い。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性化合物のフィルムで被膜してもよい。

【0020】

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例

例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有しても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。

このような組成物は、更に等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化剤又は溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0021】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

【0022】

参考例1

クロロアセチルクロリド(0.73 ml)のクロロホルム(14 ml)溶液に氷冷下、特許記載の方法(W002/38541)に準拠した方法で合成した(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド一塩酸塩(1.4 g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.0 ml)のクロロホルム(10 ml)懸濁液を滴下し、反応混合物を氷冷下30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣のクロロホルム(14 ml)溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物(2.4 ml)を滴下して加えた。反応混合物を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に0.1 M

塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を除き、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム-クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製することにより(2S,4S)-1-(クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル0.84 gを得た。

【0023】

参考例 2

J. Med. Chem. (1991), 34, 656-663; J. Heterocycl. Chem. (1982), 19, 485-488に記載の方法に準拠し合成した、tert-ブチル exo-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イルカルバマート 塩酸塩(790 mg)の塩化メチレン(10 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)懸濁液に、トリエチルアミン(1.3 g)およびメタンスルホンクロリド(1.05 g)を加え、室温で1日攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒/ヘキサン:酢酸エチル=7:3)により精製し、ジエチルエーテル-ヘキサンにて結晶化することによりtert-ブチル exo-8-(メタンスルホニル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イルカルバマート(600 mg)を無色固体として得た。

参考例 2 と同様に、表 2 に示す参考例 3 ~ 4 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0024】

参考例 5

参考例 2 で得られたtert-ブチル exo-8-(メタンスルホニル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イルカルバマート(500 mg)の酢酸エチル(15 ml)溶液に4 M塩化水素/酢酸エチル溶液(15 ml)を加え、室温で9時間攪拌した。生じた固体を濾取することによりexo-8-(メタンスルホニル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-3-イルアミン 塩酸塩(400 mg)を無色固体として得た。

参考例 5 と同様に、表 2 に示す参考例 6 ~ 7 を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0025】

なお、表中の記号は以下の意味を示す（以下同様）。

Rf：参考例番号、

Salt：塩（HCl：塩酸塩、fum：フマル酸塩、無記載：フリー体）、

Strucutre：構造式、

Data：物理化学的データ（NMR： $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ を内部標準とし、 DMSO-d_6 を測定溶媒とした、 ^1H -NMRにおけるピークの δ [ppm]、FAB-MS：FAB質量分析値、m.p.：融点）

Me：メチル、Boc：t-ブチルオキシカルボニル、Ms：メタンスルホニル。

【0026】

【表 2】

Rf (Salt)	Structure	Data
1		NMR:2.33-2.67(2H,m),3.60-4.05 (2H,m),4.35-4.55(2H,m),4.95-5.0 5,5.30-5.60(2H,m). FAB-MS:191.
2		FAB-MS:305.
3		FAB-MS:293.
4		FAB-MS:366.
5 (HCl)		FAB-MS:205.
6 (HCl)		FAB-MS:193.
7 (HCl)		FAB-MS:266.

【0027】

実施例1

国際公開第W00218380号公報記載の方法に従って合成した、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-アミン 一塩酸塩(451 mg)と炭酸カルシウム(435 mg)のアセトニトリル(8 ml)懸濁液に、参考例1で得られた(2S,4S)-1-(クロロアセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボニトリル(200 mg)を加え、反応混合物を室温で4日

間攪拌した。不溶物を濾過にて除去し、濾液にシリカゲル(1.20 g)を加え減圧下濃縮した。得られた担持物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒/クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=100:1:0.1-20:1:0.1)により精製することで、無色アモルファス物質を487 mg得た。得られた無色アモルファス物質にエタノール(10 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥した。得られた無色固体(230 mg)をテトラヒドロフラン(2 ml)とメタノール(4 ml)にて溶解し、フマル酸(80 mg)を加えた。この溶液を溶媒が約2 mlになるまで減圧下濃縮し、これにエタノール(5 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。析出物を濾取し、エタノールで洗浄後、減圧下乾燥することにより、(2S,4S)-4-フルオロ-1-([1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アミノ)アセチル)ピロリジン-2-カルボニトリル-フマル酸塩を無色結晶として217 mg得た。

実施例1と同様に、表3～5に示す実施例2～15を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。

【0028】

なお、表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

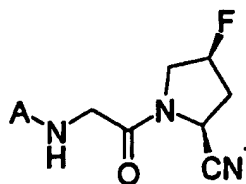
Ex: 実施例番号、

A: 一般式中の置換基、

Bn: ベンジル、tBu: t-ブチル。

【0029】

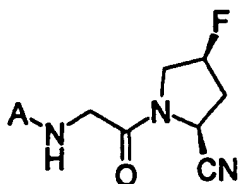
【表 3】



Ex (Salt)	A	Data
1 (fum)		NMR:1.35-1.55(2H,m),1.65-2.05(2H,m),2.20-2.60(2H,m),2.60-3.00(6H,m),3.40-3.85(5H,m),3.85-4.35(1H,m),4.75-5.05(1H,m),5.30-5.65(1H,m),6.57(2H,s),7.50-10.50(3H,br). FAB-MS:333.
2 (fum)		NMR:1.95-2.40(2H,m),3.30-4.30(9H,m),4.40-4.75(1H,m),5.20-5.60(1H,m),6.55(2H,s). FAB-MS:228.
3 (fum)		NMR:1.30-1.50(2H,m),1.75-1.90(2H,m),1.95-2.15(2H,m),2.25-2.70(3H,m),2.75-2.95(2H,m),3.45-3.60(3H,m),3.60-3.85(2H,m),3.85-4.20(1H,m),4.80-5.38(1H,m),5.38-5.60(1H,m),6.56(2H,s),7.20-7.37(5H,m). FAB-MS:345.
4 (fum)		NMR:1.00-1.15(3H,m),1.45-1.70(1H,m),1.90-2.10(1H,m),2.25-2.75(3H,m),2.75-2.95(2H,m),3.12-3.25(1H,m),3.25-4.10(6H,m),4.90-5.38(1H,m),5.38-5.60(1H,m),6.58(2H,s),7.20-7.40(5H,m). FAB-MS:345.
5 (fum)		NMR:1.25-2.05(16H,m),2.20-2.90(5H,m),3.00-4.00(7H,m),4.75-5.38(1H,m),5.38-5.60(1H,m),6.54(2H,s). FAB-MS:363.

【0030】

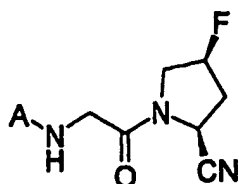
【表 4】



Ex (Salt)	A	Data
6 (fum)		NMR:0.75-0.90(9H,m),0.90-1.10(2H,m),1.20-1.55(7H,m),1.55-2.10(4H,m),2.10-4.05(10H,m),4.60-5.38(1H,m),5.38-5.60(1H,m),6.55(4H,s). FAB-MS:379.
7 (fum)		NMR:1.20-1.45(2H,m),1.70-1.90(2H,m),2.30-2.60(2H,m),2.60-2.90(1H,m),3.20-3.35(2H,m),3.35-3.55(1H,m),3.55-3.70(2H,m),3.70-4.05(3H,m),4.90-5.34(1H,m),5.34-5.60(1H,m),6.57(2H,s). FAB-MS:256.
8 (fum)		NMR:0.98(6H,t),2.25-2.80(8H,m),3.00-3.20(2H,m),3.30-3.80(5H,m),3.80-4.30(1H,m),4.70-5.38(1H,m),5.38-5.65(1H,m),3.70-4.05(3H,m),4.90-5.34(1H,m),5.34-5.60(1H,m),6.60(4H,s). FAB-MS:298.
9 (fum)		NMR:1.35-1.55(6H,m),2.10-2.45(2H,m),2.60-2.75(1H,m),2.98-3.65(4H,m),3.80-3.95(1H,m),4.00-4.35(1H,m),4.70-4.95(1H,m),5.15-5.40(2H,m),6.59(2H,s),7.15-7.45(5H,m). FAB-MS:298.
10 (fum)		NMR:1.24-1.50(2H,m),1.70-2.04(2H,m),2.30-3.04(4H,m),3.40-4.15(7H,m),4.90-5.05,5.30-5.60(2H,m),6.58(2H,s),7.02(2H,d),7.55(2H,d). FAB-MS:356.

【0031】

【表5】



Ex (Salt)	A	Data
11 (fum)		NMR:1.20-1.40(2H,m),1.70-2.00(2H,m),2.30-3.20(4H,m),3.40-4.10(5H,m),4.20-4.40(2H,m),4.90-5.60(2H,m),6.57(2H,s),6.95(1H,d),7.83(1H,m),8.45(1H,d). FAB-MS:357.
12 (fum)		FAB-MS:371. mp : 146-149°C
13 (fum)		NMR:1.35-1.53(2H,m),1.55-1.75(2H,m),1.85-2.05(4H,m),2.30-2.60(2H,m),2.88-3.04(4H,m),3.35-4.00(4H,m),4.05-4.25(2H,m),4.90-5.04,5.28-5.60(2H,m). FAB-MS:359.
14 (fum)		FAB-MS:347. mp : 194-197°C(分解)
15 (fum)		NMR:1.25-1.60(2H,m),1.60-2.05(2H,m),2.20-2.90(5H,m),3.00-4.25(6H,m),4.70-5.00(1H,m),5.20-5.60(1H,m),6.52(1H,s),7.70-8.00(2H,m),8.05-8.20(2H,m). FAB-MS:420.

【0032】

以下、表6～表9に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。

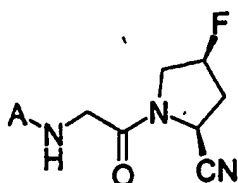
なお、表中の記号は以下の意味を示す。


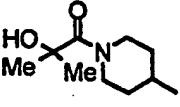

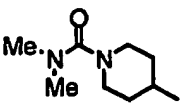

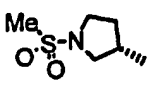

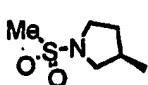

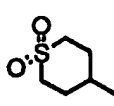
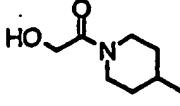
No: 化合物番号。

Et: エチル、n-Pr: ノルマルプロピル、i-Pr: イソプロピル、Ac: アセチル。

【0033】

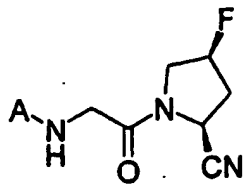
【表6】



No (FAB-MS)	A (Salt)	No (FAB-MS)	A(Salt)
A1 (333)	EtSO ₂ -N  (fum)	A7 (341)	 (fum)
A2 (361)	n-PrSO ₂ -N  (fum)	A8 (326)	 (fum)
A3 (361)	i-PrSO ₂ -N  (fum)	A9 (319)	 (fum)
A4 (283)	OHC-N  (fum)	A10 (319)	 (fum)
A5 (297)	Ac-N  (fum)	A11 (304)	 (fum)
A6 (313)	 (fum)		

【0034】

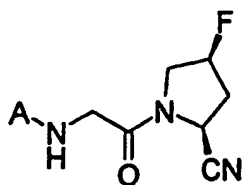
【表7】



No	A	No	A
A12		A19	
A13		A20	
A14		A21	
A15		A22	
A16		A23	
A17		A24	
A18		A25	

【0035】

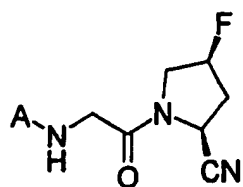
【表 8】



No	A	No	A
A26		A33	
A27		A34	
A28		A35	
A29		A36	
A30		A37	
A31		A38	
A32		A39	

【0036】

【表 9】



No	A	No	A
A40		A49	
A41		A50	
A42		A51	
A43		A52	
A44		A53	
A45		A54	
A46		A55	
A47		A56	
A48		A57	

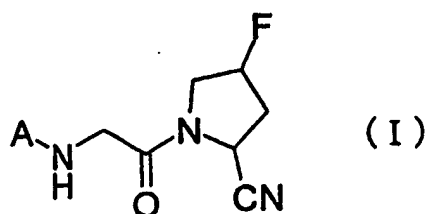
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害作用を有する化合物、及び当該作用に基づく優れたインスリン依存性糖尿病（1 型糖尿病）、特にインスリン非依存性糖尿病（2 型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の治療及び予防剤の提供。

【解決手段】 一般式（I）で示される 2-シアノ-4-フルオロピロリジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化】



【式中の記号は以下の意味を示す。

A：置換されていてもよい非芳香族ヘテロ環。]

【選択図】 なし

特 2002-264450

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-264450
受付番号	50201354812
書類名	特許願
担当官	田丸 三喜男 9079
作成日	平成14年 9月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 9月10日

次頁無

特2002-264450

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006677]

1. 変更年月日 1990年 8月10日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
氏 名 山之内製薬株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**